FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

868

PAR

Robert, François LE GUIL

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 29 Mai 1935, à ATHIS-MONS (S.-&-O.)

présentée et soutenue publiquement le 1961

LES ICTERES DE LA NORETHANDROLONE

Président : Monsieur C. DEBRAY (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI^e^

1961

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1961 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Robert, François LE GUIL
Externe des Hôpitaux de Paris
Né le 29 mai 1935
à Athis-Mons (S. et O.)

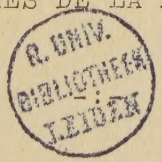
-:-

Présentée et soutenue publiquement

le

-:-

LES ICTERES DE LA NORETHANDROLONE



Président : Monsieur C. DEBRAY (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553823_0021

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (R), BUL-LIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), OLIVIER (E), PETIT-DUTAIL-LIS (D), PASTEUR VALLERY-RADOT (L), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L),

DOYEN : ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A)
Anatomie pathologique		DELARUE (J)
Anesthésiologie		BAUMANN (J)
Bactériologie		FASQUELLE (R)
Biochimie médicale		JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale		FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J)
Clinique carcinologique (Necker)		REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	SICARD (A)
	(Cochin	QUENU (J)
	(Hôtel-Dieu	PATEL
	(Saint-Antoine	GOSSET (J)
	(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
		CORDIER (G)
		LORTAT-JACOB
		LAURENCE
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardiovasculaire (Broussais)		de GAUDART d'ALLAINES(F)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J).
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J)
Clinique génétique médicale(E. Mal)		LAMY (M)
Clinique Gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P)

		MM.
Gérontologie		BOURLIERE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		GARCIN (R)
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON(L)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	(Broussais	SOULIE (P)
	(Pitié	DREYFUS (G)
	(St-Antoine	KOURILSKY (R)
	(Boucicaut	LENEGRE
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique		de GENNES (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M)
	(Port-Royal	VARANGOT
	(Foch	MERGER
Clinique obstétricale et gynécol.		LEPAGE
Clinique ophtalmologique		RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clinique de pathologie respiratoire		TURIAF
Clinique de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile		MICHAUX (L)
Clinique de puériculture		LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin)		COUVELAIRE
Electrophysiologie médicale		DJOURNO (A)
Embryologie		GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		de SEZE
Histologie		VERNE (J)

	MM.
Hygiène des collectivités (ch. à t. pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ
Pathologie et thép. générales	BOUDIN
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	PARROT
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	LEGER
Thérapeutique	CONTE

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) OLIVIER (G) GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F) GOUYGOU (Ch) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G) NEVOT (A) pr. s. ch.
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) TOURNIER (P) DESGREZ (P) pr. s. ch.
Biochimie médicale	POLONOVSKI (J) m. conf. SCHAPIRA (G) pr.t.p.
Carcinologie	DENOIX (P) MATHE (G)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMAN-DUPLESSIS (H)

MM.

Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J)
Histologie	COUJARD (R) pr.s.ch. MAROIS (M) RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	BOYER (J) pr.s.ch. CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	BASTIN (R) DUPONT (V)
Médecine légale	DEROBERT (L) pr.s.ch. HADENGUE (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	BREGEAT (P) SARAUX (H)
Orthopédie	JUDET (R) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	BRUMPT (L.C) pr.s.ch. CHABAUD (A)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch) DUBOST (Cl) FAUREL (J) FLABEAU (F) GERMAIN (A) LOYGUE (J) MERCADIER PERROTIN (J) ROBERT (H) THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J) HARTMANN (L) LOEPER (J) MAURICE (J)
Pathologie expérimentale	PLAS (F) RICHET (G)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H) BOUVIER (J) BOUVRAIN (Y) BRICAIRE (H) BRISSAUD (H) BROCARD (H) BUGE (A) CASTAIGNE (P) m.conf. CATINAT (J) CONTAMIN (F) COURY (C) FREZAL (J) HOUSSET (E) LAROCHE (Cl) LESOBRE (R) MACREZ (C) NICK (J) PEQUIGNOT (H) m.conf. ROYER (P) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R) MANDE (R) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) ROSSIER (A)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)pr.s.ch. BOISSIER (J) LECHAT (P)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	GOUGEROT (L) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	FICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	CERNEA (F) CHAPUT (Mme A)m.c.agr. GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurg.	ABOULKER (P) AMELINE (A) HUGUIER (J) OLIVIER (C) PADOVANI (P) POILLEUX (F) ROUX (M) VERNE (J.M)	Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) RAVINA (J)
		Clinique ophtalmol.	DESVIGNES (P) OFFRET (G)
		Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO (R)
		Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R)
	HAGUENEAU (J) pr.s.ch.		
Clinique médicale	DOMART (A) PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)	Clinique psychiatrique	BARUK (H)
		Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)
Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
Melle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque ..... M. le Dr. HAHN (A)
Conservateurs ..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Chers Parents,

En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes plus affectueux sentiments.

A ma Femme et à mon Fils, Hervé,

Avec toute ma tendresse.

A mes Frères,

A ma Famille,

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Charles DEBRAY,

Professeur de Clinique Médicale
d'hydrologie thérapeutique et
climatologie à la Faculté de
Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CACHIN,

Chef de Service à l'Hôpital Laribosière

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse,

En remerciement pour ses précieux conseils et son enseignement.

A mes Maîtres d'Externat,

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Hommage respectueux.

A Messieurs les Membres de
mon Jury de Thèse.

LES ICTERES DE LA NORETHANDROLONE

-:-

P L A N

-:-

I - Introduction

II - Rapport de l'observation de Mme V...

III - Description du syndrome individualisé de cholostase intrahépatique due à la noréthandrolone (d'après la littérature et l'observation)

IV - Hypothèses émises jusqu'alors sur la pathogénie des troubles

A) 1/ Similitude de la structure chimique de la méthyltestostérone et de la noréthandrolone

2/ Importance de la substitution du C_{17} de la testostérone

B) Etudes de la B.S.P. au cours du traitement prolongé par la noréthandrolone

1/ Différentes hypothèses pour expliquer la rétention de B.S.P.

2/ Rapports entre rétention de B.S.P. et ictère de la noréthandrolone.

C) Différentes hypothèses émises pour expliquer la cholostase intrahépatique

1/ Idiosyncrasie

2/ Effet toxique sur la membrane canaliculaire
(cf. excrétion biliaire de la B.S.P.)

3/ Importance de l'hydratation de la bile ? (mécanisme enzymatique ?)

V - Conclusions

-:-

La jaunisse par cholostase intra-hépatique consécutive à l'administration d'un médicament a semblé devenir de plus en plus fréquente au cours de ces dernières années. Plusieurs composés de différentes structures chimiques ont été incriminés par le passé : la méthyltestostérone, le sulfadiazine, l'acide paraaminosalycilique, le thiouracil, l'arsphénamide, le méthymazole, et la chlorpromazine. Parmi tous ces médicaments, ce sont évidemment la méthyltestostérone et la chlorpromazine qui ont attiré le plus souvent l'attention du thérapeute car leur emploi est universel. La jaunisse due à la méthyltestostérone est maintenant bien connue mais un nouveau stéroïde anabolique, dérivé de la méthyltestostérone, la noréthandrolone ou 17-alpha-éthyl-17-hydroxy-19-nor-4-androstène-3-one (Niléone*) a été récemment introduit dans la pratique courante. C'est un composé qui possède des activités métaboliques semblables à celles de la méthyltestostérone, puisqu'il est capable de réduire ou même d'inverser le catabolisme azoté, mais il n'a pas les effets masculinisants de celle-ci. La noréthandrolone a été employée avec succès pour réduire l'hypercalcémie associée à la poliomyélite ou pour obtenir un gain de poids chez certains malades. Cependant son emploi, comme celui de la méthyltestostérone aboutit parfois à une jaunisse. La pathogénie de cette cholostase intra-hépatique souvent désignée sous le nom de cholangiolitique reste encore mal étudiée et c'est en vue de contribuer à la compréhension de cette

cholostase qu'on a rapporté un cas nouveau de jaunisse survenu après 5 semaines de traitement par la noréthandrolone.

-:-

OBSERVATION
-:-

Mme V... âgée de 53 ans est hospitalisée le 29 mai 1960 dans le service du Docteur CACHIN à l'Hôpital Lariboisière pour un ictère évoluant depuis dix semaines environ et une hématémèse récente.

L'étude des antécédents nous apprend que Mme V... était suivie depuis Janvier 1960 dans un service de rhumatologie pour une affection vertébrale de découverte récente. Le diagnostic qui avait alors été fait était celui de métastase de L_2 L_3 L_4, diagnostic d'ailleurs posé uniquement sur l'aspect radiologique du rachis car le cancer primitif n'est pas découvert. Mais cette femme a été opérée en 1947 pour un "kyste" thyroïdien et en 1955 a subi une ovariectomie pour "Kyste".

On ne possède pas d'étude histologique de ces deux pièces opératoires. Un traitement radiothérapique est alors entrepris dans le service de rhumatologie et le 4 Février 1960 on y associe une dose journalière de 100 mg par voie intra-musculaire de norethandrolone. Cette dose est poursuivie jusqu'au 15 mars. Du 16 mars au 13 avril la malade reçoit la même dose journalière mais par voie orale. Enfin, du 14 avril au 28 mai 1960, la malade reçoit une dose journalière de 120 mg de norethandrolone par voie orale.

La malade aura donc subi, au total, trois

mois et trois semaines de traitement à la norethandrolone.

Mais, déjà dès le 10 mars 1960, c'est à dire cinq semaines après le début du traitement, elle note l'apparition progressive d'un ictère, précédé par quelques troubles gastro-intestinaux, mais sans aucune douleur, sans aucun frisson, sans fièvre. La malade n'accuse ni nausée, ni altération notable de l'état général, l'appétit est notamment conservé. Les selles sont plus ou moins décolorées, les urines sont foncées et ce n'est qu'au bout de quelques jours qu'apparaît un prurit. Le médecin de famille, appelé alors en consultation, prescrit pour calmer son prurit, une dose journalière de 12 mg de largactil pendant cinq jours.

A l'époque l'étiologie exacte de l'ictère n'est pas soupçonnée. La malade n'a pas été au contact de sujet porteur d'une hépatite virale. Elle n'a pas reçu de transfusion. Elle n'a pas reçu d'autre médication qui puisse être toxique pour le foie, et notamment elle n'a eu qu'une dose minime de largactil et ceci après l'apparition de l'ictère. Il n'y a pas de notion d'éthylisme, ni d'antécédents lithiasiques. L'hypothèse d'un ictère par compression néoplasique du pédicule hépatique est soulevée et le traitement par la norethandrolone est poursuivi.

La malade est suivie chez elle par son médecin traitant qui note que son ictère est variable. En effet, il constate plusieurs épisodes où la malade semble déjaunir, et les urines s'éclaircir. Mais brusquement le 29 mai, après quelques jours d'anorexie c'est une hématémèse de moyenne importance qui fait décider de sa réhospitalisation.

A son entrée dans le service du Docteur CACHIN, le 29 mai, Madame V... a donc reçu pendant trois mois et trois semaines une dose journalière de norethandrolone qui a pu varier autour de 100 mg. Elle présente depuis le 10 mars, c'est à dire depuis 10 semaines environ un ictère franc, cutanéo-muqueux avec urines foncées contenant sels et pigments biliaires.

A l'entrée, les selles sont noires du fait du maelena et il existe un prurit intense.

L'examen clinique est pauvre. Le foie qui déborde de un travers de doigt le rebord costal est à peine sensible. Son bord qui est régulier semble de consistance normale. La rate n'est pas palpable. Par ailleurs on ne note ni ascite ni circulation collatérale. La T.A. est à 11,5-7 et le pouls à 112 pulsations par minute. La température est normale. Il n'y a pas d'amaigrissement.

Une numération globulaire pratiquée à son entrée montre une anémie à 2.400.000 globules rouges qui se répare rapidement après perfusions.

La cause de l'hématémèse est apportée bientôt par les clichés gastriques qui révèlent une niche de la portion horizontale de la petite courbure. Cette niche disparaîtra d'ailleurs rapidement sous l'influence d'un traitement antiulcéreux d'épreuve.

Les épreuves de floculation hépatique qui avaient été pratiquées le 6.5.61, donc trois semaines avant son hospitalisation s'étaient montrées sensiblement normales : Mac Lagan 4 U Meunier, Kunkel Zinc 47, Gros 1,9 cc. Mais, le taux de cholestérol total était

à 3,4 g avec 1,70 g de cholestérol estérifié. Le taux de bilirubine était à 32 mg pour 1000, le taux de prothrombine à 100 pour 100. Les phosphatases alcalines à 2,7 unités Bodanski.

Dès son admission l'étiologie exacte est soupçonnée et le traitement à la norethandrolone est interrompu. Les examens hépatiques ne font que confirmer l'absence de troubles des réactions de floculation. Par contre, le taux de bilirubine sanguine monte à 63 mg pour 1000 le 31.5.60. A cette date le taux de cholestérol total est toujours de 2,70 g avec une fraction estérifiée de 1,40 g pour 1000. Le temps d'apparition de la BSP dans le liquide de tubage (bile) est de 15'. Le taux de protides totaux sériques est de 65 g pour 100 . Avec 37 g pour 1000 de sérum albumines et 28 g pour 1000 de sérum globuline. Les transaminases SGOT : 30 unités

Une laparoscopie avec ponction biopsique du foie est alors décidée pour confirmer le diagnostic.

Compte rendu macroscopique :

"Création aisée du pneumopéritoine. Le foie est hypertrophié d'une façon régulière. Il n'y a pas de nodules mitotiques à sa surface, non plus d'aspect cirrhotique. La coloration du foie est plus rouge que normalement.

Il existe une glissonnite assez importante, avec en plus des adhérences vraies qui unissent la surface du foie au péritoine pariétal".

Compte rendu histologique :

Peu de remaniements morphologiques : discret épaississement des espaces portes ; épaississement parcellaire de la trame au contact de petits foyers inflammatoires disséminés, sans systématisation.

Stase centro-lobulaire et cholostase intra-lobulaire dans les mêmes régions peu sus-hépatiques. Cette surcharge en pigment biliaire malgré son importance ne détruit pas les cellules qui ne présentent pas encore de signes de souffrance grave. On ne peut évidemment pas prévoir déjà l'évolution de cette atteinte hépatique.

Cliniquement, dès les premiers jours de l'hospitalisation, sans autre thérapeutique que le traitement anti-ulcéreux, l'ictère diminue progressivement, le prurit disparaît, en une quinzaine de jours.

Le taux de bilirubine baisse progressivement à 14 mg pour 1000 le 20.6.1960, à 6 mg pour 1000 le 30.6.1960. Et la malade peut sortir le 1.7.1960. anictérique.

Au total une guérison sans séquelle apparente est obtenue après cinq semaines. On n'a pas fait de nouvelle tentative de traitement par la norethandrolone.

Dans cette observation, l'hypothèse d'un ictère par hépatite ne peut pas être évidemment formellement éliminée, mais, en fait, elle n'a jamais été vraiment mise en cause car la notion de contage fait défaut, le début a été particulièrement insidieux et la malade est restée apyrétique pendant tout le cours de la maladie.

Par contre, les faits cliniques et biologiques sont tout à fait superposables à ceux

décrits dans les observations précédemment rapportées.

C'est qu'en effet l'ictère par cholostase intra-hépatique dû à la norethandrolone semble bien constituer à l'heure actuelle une entité clinique et biologique très caractéristique.

ASPECTS CLINIQUES

Fréquence

On peut considérer que sa fréquence est relativement faible (si l'on veut bien) si l'on compare le nombre d'accidents rapportés jusqu'ici avec l'usage universel de cette médication dans de nombreuses sphères, usage d'ailleurs justifié par l'administration orale du médicament, par son pouvoir anabolique puissant et parce qu'il ne possède pas le pouvoir masculinisant de la méthyltestostérone.

POSOLOGIE

Mode et voie d'administration

Les troubles apparaissent avec des doses de médicament variables, de 40 mg par jour à 120 mg par jour. La voie d'introduction orale ou intra-musculaire ne semble pas en cause. Le délai d'apparition des accidents hépatiques est très variables d'un sujet à l'autre, de trois ou quatre semaines à huit ou dix semaines.

DEBUT

Le début de la jaunisse est progressif, marqué par quelques troubles digestifs, va-

riables et sans signification particulière ; anorexie, langue saburrale, vomissements répétés ou tout au moins état nauséeux. L'état général est malgré tout conservé, la température est normale et le restera tout au long de la maladie, on constate cependant quelques malaises.

Un signe doit plus particulièrement attirer l'attention, car sa fréquence est grande, c'est l'apparition dans la semaine qui précède généralement le début de l'ictère, d'un prurit généralisé, progressivement croissant. Les différentes drogues employées pour le faire régresser ont montré sa tenacité. Il disparaît seulement après quelques jours d'arrêt du traitement par la noréthandrolone.

Ces signes du début son peu caractéristiques et si l'on ne pense pas a priori à la possibilité de toxicité hépatique du médicament, on voit le syndrome se compléter une semaine environ après le début des troubles.

C'est l'installation progressive d'un ictère cutanéo-muqueux qui alarme généralement le malade. Cet ictère est apparu sans fièvre, sans arthralgie, sans trouble dermatologique. . Il est franc mais pas très intense. Il s'accompagne d'urines foncées. Les selles ne sont pas complètement décolorées mais sont plus claires que normalement. L'examen du malade ne montre que peu de choses habituellement. Le foie ne déborde que de un à deux travers de doigt au maximum. Il n'est douloureux ni à la pression, ni à la percussion. Sa consistance est normale et son bord est régulier.

De plus la rate n'est pas palpable.

Le reste de l'examen ne montre rien d'autre que les signes de la maladie pour laquelle le malade avait été primitivement traité.

LABORATOIRE

Ce sont les examens de laboratoire qui par leur groupement vont faire la preuve du diagnostic. En effet dans les cas typiques on trouve dès le début une augmentation modérée du taux des phosphatases alcalines. Cette élévation modérée tranche avec les taux élevés que l'on trouve habituellement dans les obstructions biliaires d'origine extra-hépatique. Cette élévation n'a pas été retrouvée dans notre cas. Lors de l'apparition de l'ictère le taux de bilirubinémie est généralement élevé. Dans le cas de Madame V, il était à 32 mg pour 1000 le 6.5. 1960, le 31.5.1960 à son admission on constatait une flèche à 63 mg pour 1000. Puis progressivement le taux de bilirubinémie va tomber à 14 mg pour 1000 le 20.6. et 6 mg pour 1000 le 30.6.
De plus on constate une élévation notable du cholestérol total, avec une chute du taux de cholestérol estérifié. La malade accusait en effet un taux de cholestérol total à 3,40 g pour 1000 le 6.5.1960. Comme on le reverra plus tard la cholostase intra-hépatique due à la noréthandrolone s'accompagne le plus souvent de troubles de l'épreuve à la brome-sulfone-phtaléine. La rétention de BSP est en effet variable mais le plus souvent marquée. Dans notre exemple, on n'a vu apparaître la BSP dans le liquide de tubage duodénal qu'au bout de 15 minutes alors qu'elle devrait continuer à apparaître au bout de 4 minutes environ. Un autre test est caractéris-

tique de l'ictère à la norethandrolone, c'est la constance de la négativité des réactions de floculation au cours de cet ictère. C'est d'ailleurs ce caractère qui permet d'éliminer une atteinte hépatique. On constate habituellement une absence de changement notable des protéines sériques. Ici le taux des protéines sériques est de 56 g pour 1000 et l'on constate à l'électrophorèse des protéines une augmentation légère de la flèche des béta-globulines alors que l'on trouve plus généralement une augmentation légère des gamma-un-globulines.

Enfin, et c'est là un des caractères les plus importants, la biopsie hépatique montre des signes histologiques caractéristiques. On constate tout d'abord une stase biliaire dans les canalicules de la zone centrale du lobule. Cette stase biliaire s'accompagne souvent de dépôts de pigments biliaires sous forme de concrétions que l'on trouve dans les canalicules ou les cellules hépatiques de voisinage. "Cette surcharge de pigment biliaire malgré son importance ne détruit pas les cellules hépatiques qui ne présentent pas de signes de souffrance grave. Il n'existe pas de réaction inflammatoire notable ou de nécrose ce qui explique la négativité des réactions de floculation.

EVOLUTION

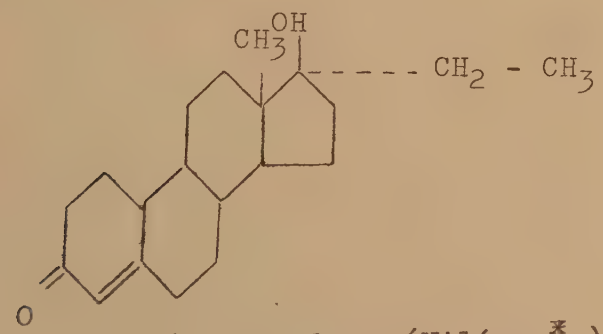
L'évolution de la maladie est habituellement stéréotypée et bénigne, mais elle peut être longue.

Sous la seule influence de l'arrêt du traitement par la norethandrolone, et sans aucune autre médication, les symptômes s'amendent progressivement, le prurit dispa-

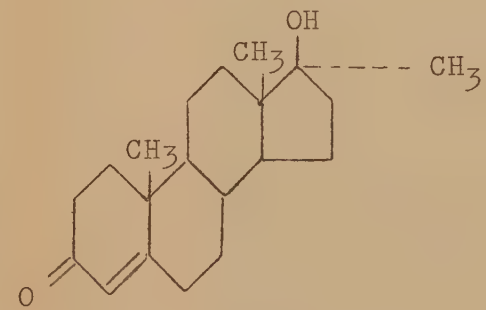
raît, le malade déjaunit progressivement et les anomalies de laboratoire se normalisent à la longue. On obtient finalement une guérison "ad integrum" et sans aucune séquelle hépatique décelable. La guérison aura demandé de quatre à dix semaines environ. Cependant, GORDON et WOLFF ont rapporté récemment deux cas de mort où la norethandrolone a semblé jouer un rôle déterminant.

-:-

	6.5.60	31.5.60	9.6.60	20.6.60	30.6.60
Protides → totaux		65 g p.100	56 g p.1000	57 g p.1000	
Protides → sérine		37	48	34	
Protides → globuline		28	57	23	
Thymol	4 U M	5		8	
Kunkel	47 U M	23		29	
Gros	1,9 ml	1,7		2,3	
Cholestérol total	3,40 g p.1000	2,70 g p.1000		2,80 g p.1000	
Estérifié	1,70	1,40		1,70	
Rapport		0,52		0,60	
Bilirubinémie	32 mg p.1000	63 mg.p.1000		14 mg p.1000	6 mg p.1000
directe		20			
indirecte		43			
Prothrombine		100 p.100		100 p.100	
Transaminases S.G.O.T.			30		
Transaminases S.G.P.T.			5		
Phosphatases alcalines	≃ 2,7 U B	1,5 U B	1,5 U B		



Noréthandrolone (Niléone*)



Méthyltestostérone

PATHOGENIE

- : -

On aurait très bien pu, à la simple vue de la similitude intime des deux dérivés de la testostérone : méthyltestostérone et noréthandrolone, prévoir la possibilité de jaunisse avec la noréthandrolone. En effet, nous connaissons la survenue possible d'une jaunisse au cours du traitement par la méthyltestostérone. Or les seuls différences structurales qui existent entre ces deux corps sont d'une part un groupement en position 19 et la substitution d'un groupement éthyl sur le carbone 17. Ceci explique sans doute que les conclusions que l'on peut tirer de l'étude du cas de Mme V..,soient tout à fait similaires aux conclusions tirées de l'étude des cas de jaunisse survenus après un traitement par la méthyltestostérone.

Ce sont HEARREY et WHEDOR qui ont réussi les premiers à mettre en évidence une rétention de BSP marquée avec la noréthandrolone et la methyltestostérone, alors que l'administration de propionate de testostérone par voie orale n'aboutit nullement aux mêmes troubles. Il est donc évident que c'est la substitution du groupement "alkyl" en position 17 du noyau de la testostérone, qui impose un changement tel au métabolisme hépatique du stéroïde que la survenue d'un ictère par cholostase intrahépatique est alors possible.

WIKIN et FLEISHMANN apportèrent un argument en faveur de cette hypothèse lorsqu'ils découvrirent que la méthyltestostérone avait une voie de dégradation métabolique différente de celle du propionate de testostérone puisque la méthyltestostérone ne peut créer une augmentation de l'élimination des 17-cétostéroïdes des urines tandis que le propionate de testostérone peut le faire.

Qu'il s'agisse de la méthyltestostérone ou de la noréthandrolone, la possibilité de survenue de l'ictère est donc bien liée à ce carbone 17 dont les différentes substitutions aboutissent à des produits de dégradation intermédiaire différents.

A priori il n'est donc pas exclu que ce ne soit pas la méthyltestostérone ou la noréthandrolone en elles mêmes mais l'un des différents produits apparaissant au cours du cycle de dégradation métabolique, qui puisse présenter en certaines circonstances ou chez certains malades un risque de toxicité hépatique.

Les mécanismes par lesquels pourraient agir ce ou ces différents composés chimiques sont encore loin d'être élucidés. Les hypothèses sont nombreuses ; mais avant de les grouper, il est intéressant de rappeler ici l'intéressante étude faite par KAY et BRADLEY sur les troubles des épreuves à la BSP enregistrés chez certains malades traités par la noréthandrolone.

L'expérience montra qu'une dose journalière de 25 mg de noréthandrolone aboutit chez un groupe de 10 malades à des anomalies de la BSP et des transaminases en deux à trois semaines, alors que le dosage à 50 mg abou-

tit aux mêmes anomalies en une semaine seulement. Ce qui semble prouver que si le gain de poids apporté par le traitement n'est pas proportionnel à la dose de noréthandrolone, les effets du médicament sur les fonctions hépatiques semblent par contre en relation avec cette dose. Ce caractère, nous le verrons, permet de tirer des conclusions pratiques intéressantes pour la posologie à employer sans craindre de toxicité hépatique.

Cette même expérience permit encore de découvrir une rétention anormale de BSP, chez 74 p.100 des 47 sujets traités pendant 6 mois par la noréthandrolone. Ce pourcentage est assez éloquent pour montrer la valeur de ce test au cours du traitement.

Il est donc nécessaire de voir quelles sont les différentes hypothèses émises par KAY et BRADLEY pour expliquer cette rétention de BSP que l'on rencontre aussi fréquemment ; nous verrons ensuite ce que l'on peut dire des relations possibles entre cette rétention de BSP et la survenue d'un ictère.

La BSP se combinant avec la fraction albuminique des protéines sériques, on aurait pu penser qu'un abaissement du taux des albumines sériques pourrait provoquer la rétention de BSP. Mais le taux des albumines sériques est généralement normal au cours des ictères de la noréthandrolone.

On a retenu aussi comme cause possible de la rétention de BSP une diminution du pouvoir de fixation des colorants des protéines sériques. En fait, si l'on ne peut éliminer formellement cette hypothèse, elle ne semble pas vraiment en cause.

Une diminution de l'excrétion urinaire de la BSP ou de son stockage dans les muscles ne peuvent expliquer le phénomène car la fraction de BSP ainsi visée est très faible.

De même, il est peu probable que la noréthandrolone ait un effet sur le système vasculaire et en particulier sur la circulation hépatique.

En fait, il faut surtout étudier le transfert de la BSP du sang à la bile qui comprend trois étapes :

1) Destruction par les cellules hépatiques de la liaison BSP-albumines sériques circulantes,

2) Stockage de la BSP par les cellules hépatiques,

3) Excrétion du colorant par le tractus biliaire.

Or il semble très probable que la rétention de BSP résulte d'une action de la noréthandrolone sur le mécanisme de transport soit au niveau du déblocage, de la liaison BSP-albumine sérique, soit au niveau de l'excrétion biliaire du colorant.

Dans le premier cas, il pourrait s'agir d'une déviation d'un processus enzymatique normal de la cellule hépatique. Dans le second cas, on pourrait invoquer un trouble de la perméabilité cellulaire au niveau des canalicules biliaires. Et ce sont là deux faits très intéressants, car, nous le verrons plus loin, ce sont deux hypothèses qui ont été invoquées pour expliquer l'ictère par cholostase intrahépatique dû à la noréthandrolone.

Que faut-il conclure de cette étude de la BSP au cours d'un tel traitement et des rapports entre la rétention de BSP enregistrée et l'apparition d'un ictère ? Il faut tout d'abor souligner que la rétention de BSP est fréquente au cours du traitement et peut en quelque sorte servir de témoin pour juger de la toxicité hépatique du traitement. La relation entre ictere et rétention de BSP n'est évidemment pas toujours confirmée car un taux de BSP élevé n'est pas toujours synonyme de jaunisse, mais l'étude des cas rapportés apporte jusqu'alors une confirmation à ces faits. Une surveillance régulière de la BSP au cours d'un traitement par la noréthandrolone au long cours s'affirme donc comme une règle de prudence justifiée.

Lors des premières observations de jaunisse due au traitement par la noréthandrolone, on a tout d'abord essayé d'expliquer les faits par un phénomène d'idiosyncrasie. Cependant rien ne permet de confirmer cette idée. En effet, il est surprenant de constater la relative rareté des accidents, sans commune mesure avec l'usage universel du médicament, s'il s'agissait d'un phénomène d'idiosyncrasie, les sujets sensibles seraient sans doute plus nombreux. D'autre part, les expériences n'ont pas permis de confirmer cette hypothèse : la réadministration du médicament après guérison de l'ictère n'a pas eu de suite. S'il s'agissait d'un phénomène d'idiosyncrasie on aurait été en droit de s'attendre à un accident plus grave que l'accident initial. D'autre part l'injection sous-cutanée de noréthandrolone après la guérison, n'a donné lieu à aucune réaction d'hypersensibilité.

Une deuxième hypothèse est à soulever :

c'est la possibilité d'un effet toxique sur la membrane canaliculaire. Trouble, qui, nous l'avons vu pourrait très bien entraîner un défaut d'excrétion de la BSP dans le tractus biliaire.

Enfin, ALLAN et KAPLAN avaient, après administration de méthyltestostérone, régulièrement trouvé une hypercréatinémie, et une hypercréatinurie. Ils avaient alors émis l'hypothèse que la méthyltestostérone provoquait une hypercréatinémie par augmentation de la methylation de l'acide guanido-acetique qui est un intermédiaire dans la synthèse de la créatinine, le nombre de groupements méthyls détachables de la méthyltestostérone étant insuffisant pour expliquer ce phénomène, les auteurs avaient supposé que la méthyltestostérone de l'un de ses métabolites intermédiaires agissait comme un catalyseur de méthylation avec déviation des groupements méthyls de la méthionine et de la choline pour aboutir à la conversion d'une grande quantité d'acide guanido-acétique en créatinine . Mais cette déviation des groupements méthyls de la choline et de la méthionine aurait pour effet de trouble d la synthèse normale des phospholipides. Les phospholipides intervenant dans la régulation de l'hydratation de la bile, celle-ci épaissirait dans les canalicules biliaires et l'on obtiendrait en dernier lieu l'image histologique décrite plus haut. Cette hypothèse, fort séduisante du point de vue chimique est loin d'expliquer tout dans les ictères de la méthyltestostérone et notamment elle ne s'accorde pas très bien avec la notion de fréquence de ce trouble.

En ce qui concerne l'ictère de la noréthandrolone, une hypothèse semblable pourrait

très bien être émise, en admettant qu'il existe un métabolite intermédiaire commun. La survenue d'une hypercréatinémie et d'une hypercréatinurie au cours de l'ictère de la noréthandrolone n'a pas encore été recherchée. Il serait intéressant de vérifier si elle apparaît vraiment au cours de cette jaunisse.

Cette théorie enzimatique aboutissant à des troubles de l'hydratation de la bile pourrait d'ailleurs s'accorder avec les troubles de la rétention de BSP qui nous l'avons vu pourraient très bien avoir pour origine la déviation d'un processus enzymatique normal de la cellule hépatique.

o

R E S U M E

L'ictère par cholostase intrahépatique dû à l'administration de noréthandrolone, constitue comme l'ictère dû à l'administration de méthyltestostérone, une entité clinique et biochimique très caractéristique .

Un nouveau cas est rapporté ici. C'est le tableau clinique d'une jaunisse débutant insidieusement sans douleur, ni fièvre, quelques semaines après le début du traitement par la noréthandrolone. Les symptômes du début sont variables mais comportent généralement quelques malaises, de l'anorexie avec quelques troubles gastro-intestinaux et un prurit généralisé. L'examen du malade ne montre rien de particulier en dehors des signes de jaunisse si ce n'est l'absence d'hépatosplénomégalie. Du point de vue biochimique, cet ictère se caractérise par une

rétention de BSP fréquente et intéressante car elle peut peut-être servir de signal d'alarme au cours d'un traitement par la noréthandrolone. On rencontre encore une élévation marquée du taux de bilirubinémie et de cholestérolémie. L'élévation des phosphatases alcalines est modérée.

L'absence de troubles des tests des fonctions hépatiques est caractéristique.

Du point de histologique, on rencontre une stase biliaire dans les canalicules de la zone centrale du lobule. Les cellules hépatiques sont indemnes ; il n'y a pas de réaction inflammatoire ou de nécrose.

La guérison est généralement obtenue après simple arrêt du traitement par la noréthandrolone. Elle est complète après quelques semaines. Il n'existe aucune séquelle hépatique apparente.

La pathogénie de cette cholostase intrahépatique reste encore mal élucidée. Les troubles sont liés à la substitution du C 17 de la testostérone ; mais que ce soit par un phénomène d'idiosyncrasie, par une action toxique sur la membrane cellulaire ou par un trouble de l'hydratation de la bile, aucune hypothèse émise jusqu'à présent n'a pu être vérifiée.

On pourrait conclure en rappelant l'importance de l'étude de la BSP au cours du traitement par la noréthandrolone, une rétention importante pouvant faire craindre l'apparition de l'ictere.

D'autres part les études faites sur cette rétention de BSP ont montré que s'il existait une sorte de proportionnalité entre la

dose journalière de noréthandrolone et le délai d'apparition de la rétention, cette proportionnalité n'existe pas entre la dose prescrite et le gain de poids finalement obtenu. Une posologie modérée suffit donc semble-t-il d'une part à obtenir le gain de poids désiré, d'autre part à mettre à l'abri de cet ictère par cholostase intra-hépatique.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

1 - La thérapeutique par la Norethandrolone peut entraîner au même titre que celle de la méthyltestostérone, un ictère par cholostase intrahépatique dont un nouveau cas est rapporté ici.

2 - Sur le plan clinique, il s'agit d'un ictère à début insidieux, sans douleur ni fièvre, sans hépatosplénomegalie, dont l'évolution est toujours, semble-t-il, favorable, san séquelle, après arrêt du traitement.

3 - Du point de vue biologique, il convient de metire l'accent sur la négativité des tests de floculation, l'élévation modérée des phosphatases alcalines, l'importance des perturbations de la B.S.P. Cette dernière épreuve peut d'ailleurs servir de signal d'alarme au cours d'un traitement par la norethandrolone.

4 - L'étude histologique permet de mettre en valeur une stase biliaire siégeant dans les canalicules de la zone centrale du lobule hépatique. Les cellules sont indemnes ; il m'y a pas de réaction inflammatoire ou de nécrose.

5 - L'ictère de la norethandrolone doit être rapproché de celui de la méthyltestostérone. Ces deux androgènes dérivés de la testo-stérone, ont, en effet en commun la substitution du carbone 17.

6 - La pathogénie de cette cholostase intrahépatique reste encore mal élucidée. Qu'il s'agisse d'un phénomène d'idiosyndrasie, d'une action toxique sur la membrane cellulaire, ou d'un trouble de l'hydratation de la bile, aucune hypothèse émise jusqu'à présent n'a pu être vérifiée.

7 - L'incidence de cet ictère paraît faible. Il ne saurait constituer une contre-indication à l'usage de la noréthandrolone. Des recherches basées sur la rétention de B.S.P. ont montré qu'une posologie modérée suffit, d'une part, à obtenir le gain de poids désiré, d'autre part, à mettre à l'abri de cet ictère par cholostase intrahépatique.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : C. DEBRAY

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Ictères dûs à la Norethandrolone

1 - SHAW and GOLD
Annals of Internal Medecine
1960 - 52 - 428

2 - DUNNING
J.A.M.A.
1958 - 167 - 1242

3 - GORDON and WOLFF
American Journal of Clinica Pathology
1960 - 33 - 156

4 - KAY, BRADLEY, WATSON
American Journal of Medecine
1959 - 26 - 248

Journal Clinical Investigation
1957 - 36 - 207

5 - SHAFFNER and POPPER
American Journal Med.
1959 - 26 - 249

6 - Symposium on toxic hepatic injury
Gastroenterology
1960 - n° 5 - 38 - 786

o

Ictères dûs à la Métyltestostérone

1 - WERNER et HANFER
American Journal of Med.
1950 - 8 - 325

2 - WOOD
J.A.M.A.
1952 - 150 - 1484

3 - BUDI et KYLE
New England Journal of Medecine
1952 - 246 - 176

4 - KAPLAN
Gastroenterology
1956 - 31 - 384

5 - ROSS et SIMPSON
Brit. Med. Journal
1959 - n° 5 - 117 - 259

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-